INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°38

BUSCA REALIZADA EM 26 DE MAIO DE 2020

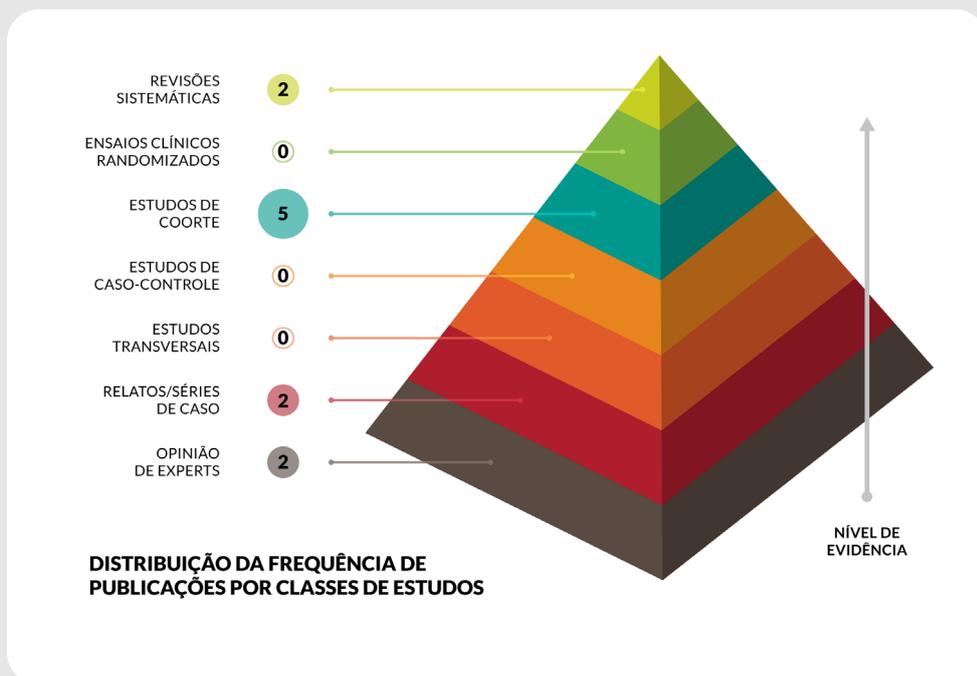
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 11 ARTIGOS

Não houve atualização na base *Clinical Trials*. A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *HONG KONG, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, CHINA, GUINÉ*

O objetivo desta revisão sistemática é resumir as evidências sobre plasma convalescente para apoiar uma diretriz sobre o gerenciamento da COVID-19. Para tanto, foi realizada busca nas bases MEDLINE, Embase, PubMed, CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), medRxiv, China *National Knowledge Infrastructure* (CNKI), Wanfang, *Chongqing VIP Information* (CQVIP), SinoMed e ChinaXiv. Não houve restrições por idioma. Dois revisores avaliaram independentemente títulos e resumos e, posteriormente, os artigos completos dos considerados potencialmente elegíveis. Foram incluídos estudos de pacientes infectados com SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV ou vírus da gripe com infecção respiratória grave. Para desfechos de segurança, também foram incluídos dados de infecção por vírus Ebola. Não foram identificados estudos elegíveis para COVID-19. Os estudos elegíveis compararam o plasma convalescente intravenoso ou a imunoglobulina hiperimune com o tratamento padrão sem o uso de plasma convalescente. A pesquisa resultou em 1099 artigos. Seis estudos mostraram-se elegíveis: 4 ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes infectados pelo vírus influenza; um estudo não randomizado relacionado ao SARS-CoV e um estudo não randomizado envolvendo o vírus Ebola. Um estudo não randomizado (*n* = 40) sobre plasma convalescente em coronavírus com síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) forneceu resultados não informativos sobre mortalidade (RR = 0,10, IC 95%: 0,01 a 1,70). Estimativas agrupadas de 4 ensaios clínicos randomizados sobre influenza (*n* = 572) não mostraram efeitos convincentes sobre as mortes (4 ensaios clínicos randomizados, RR = 0,94, IC 95%, 0,49 – 1,81), recuperação completa (2 ensaios clínicos randomizados, OR = 1,04, IC95% 0,69 a 1,64) ou tempo de internação (3 ensaios clínicos randomizados, diferença média – 1,62, IC 95% – 3,82 a 0,58). A qualidade da evidência foi muito baixa para todos os resultados de eficácia. O plasma convalescente causou poucos ou nenhum evento adverso sério nos ensaios clínicos randomizados de influenza (RR 0,85, IC 95%, 0,56 a 1,29, evidência de baixa qualidade). Embora isso possa ser uma vantagem sobre outras terapias não comprovadas para a COVID-19, é insuficiente para justificar seu uso sem evidência associada de eficácia.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13/16 critérios foram atendidos. Os autores não mencionam a estratégia de busca utilizada, as fontes de financiamento dos estudos incluídos, assim como um plano para investigar heterogeneidade ou quaisquer desvios de protocolo. A maioria das evidências vem de ensaios com influenza, limitando inferências a respeito dos efeitos do plasma convalescente para tratamento de COVID-19.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ITÁLIA, REINO UNIDO, CANADÁ, ESPANHA, CHINA E SUDÃO*

Revisão sistemática sem metanálise com o objetivo de investigar a eficácia da terapia com corticosteroides em pacientes com pneumonia por COVID-19. A revisão foi realizada de forma sistemática em nove base de dados. Foram triados 31 estudos e selecionados 4 (542 participantes

chineses) que atenderam aos critérios de elegibilidade. Três dos quatro estudos incluídos relataram pneumonia em estágio leve à grave e um deles em pacientes convalescentes. Os achados dos estudos incluídos quanto à porcentagem de pacientes que fizeram uso de corticosteroide variou de 7,6% a 44,9%. Quanto aos desfechos clínicos nos pacientes que receberam corticosteroides, dois estudos relataram achados negativos. Um deles mostrou que o grupo que usou corticosteroide apresentou o risco dobrado de ser admitido na UTI e, o outro estudo mostrou que no grupo de uso de corticosteroide ocorreu o dobro de tempo para a negativação de teste de detecção para SARS-CoV-2 em relação ao grupo controle, bem como não foi demonstrado benefício do uso de corticosteroides nos resultados clínicos em 137 participantes. Destaca-se que, em outro estudo com 201 participantes em estágios diferentes de pneumonia por COVID-19, foi observado que em estágios mais graves da doença, a administração de metilprednisolona reduziu o risco de morte em 62% dos pacientes. Os autores concluem que, até o momento, os dados disponíveis na literatura não apoiam a recomendação do uso de corticosteroides na COVID-19, embora alguns achados sugeriram que a metilprednisolona poderia diminuir a taxa de mortalidade em fases mais graves da doença.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 08/16 critérios foram atendidos, de modo que 3 não são aplicáveis, pela falta de metanálise. As fragilidades identificadas são: não foram descritos os estudos excluídos; na descrição dos estudos incluídos não foram identificadas as fontes de fomento, delineamento do estudo individual e possíveis grupos comparadores. Dos estudos selecionados, os dados foram heterogêneos, conforme exposto pelos autores. As dosagens no uso de corticoides e o tipo variaram entre os estudos. Os dados dos estudos são retrospectivos e a população estudada foi somente a chinesa. Estudos de Coortes e clínicos randomizados em população mais abrangente se fazem necessários a fim de melhor avaliar o uso de corticosteroides na COVID-19.

ARBIDOL E INTERFERON-ALFA 2B

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Este estudo avaliou os efeitos do Arbidol combinado com o IFN-α2b. Inicialmente, foram selecionados 221 pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19, confirmada em laboratório, de 3 hospitais na China. Após a exclusão de pacientes inelegíveis, 141 foram incluídos neste estudo. Todos foram diagnosticados por PCR. Dados foram coletados de prontuários médicos. Os tratamentos foram a combinação Arbidol/IFN-α2b ou IFN-α2b sozinho. Desfechos avaliados foram a duração da internação hospitalar, a duração do RNA do vírus e o tempo para absorção das lesões pulmonares. Foram analisados 74 homens (52,4%) e 67 (47,6%) mulheres, com idade mediana de 51,9 anos (IQR: 24,0-83,0), dos quais 70 (49,6%) receberam terapia com IFN-α2b e 71 (50,4%) receberam Arbidol com IFN-α2b. Os pacientes nos grupos foram semelhantes em idade, sexo, comorbidades, saturação de oxigênio, valores de leucócitos e linfócitos e escore de gravidade pulmonar. A duração do RNA viral detectado no grupo de monoterapia não foi maior que a do grupo de terapia combinada (27,4 dias *vs.*

23,8 dias; *p* = 0,057). A duração do RNA positivo desde o início dos sintomas até 2 resultados negativos da RT-PCR foram de 8 a 53 dias no grupo de monoterapia, de 11 a 53 dias no grupo combinado. A média de dias de internação foi de 27,1 *vs.* 24,2 dias nos dois grupos (*p* = 0,056). A absorção de pneumonia no grupo combinado foi mais rápida do que no grupo monoterapia. Quanto à segurança, 13 pacientes (18,8%) tratados com Arbidol demonstraram náusea leve, dor de estômago, mas todos puderam tolerar o tratamento sem descontinuação. Os dados sugerem que o Arbidol combinado com IFN-α2b poderia ter benefícios na diminuição da inflamação pulmonar por COVID-19 em casos leves, mas sem benefícios na depuração do RNA viral. Ademais, a terapia combinada com Arbidol e IFN-α2b foi bem tolerada. Os autores sugerem que esses resultados devem ser verificados em um estudo prospectivo, randomizado e maior.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Como limitação, os autores não declararam se o seguimento dos pacientes foi completo ou se houve perdas, nem como lidaram com dados faltantes. Ademais, os autores excluíram da análise 5 pacientes que receberam tratamento isolado de IFN-α2b, devido à ventilação invasiva ou à morte. Por desconhecer se o agravamento está relacionado à diferença de tratamento medicamentoso, decidiram retirá-los da análise, o que pode caracterizar viés.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Neste estudo, os autores avaliaram 22 pacientes (idade média 64 anos, 82% homens) diagnosticados com COVID-19 que fizeram uso de hidroxicloroquina (200 mg duas vezes ao dia) e azitromicina (500 mg uma vez ao dia),por pelo menos três dias. Esses pacientes não apresentavam histórico de doença cardíaca e não estavam sendo tratados com medicamentos antiarrítmicos e/ou que prolongavam o intervalo QT. Indivíduos saudáveis foram pareados por idade e sexo e utilizados como controle. O eletrocardiograma, em pacientes positivos para SARS-COV-2, após a terapia mostrou intervalo QTc mais longo do que antes da terapia (450 *vs.* 426 ms, *p* = 0,02). Além disso, quatro pacientes apresentaram QTc ? 480 ms. Na monitorização do Holter de 24 horas, o batimento atrial prematuro e o batimento ventricular prematuro foram mais frequentes em pacientes com COVID-19 quando comparados ao grupo controle (p = 0,01 e *p* = 0,02, respectivamente). Os autores concluem que a terapia com hidroxicloroquina e azitromicina prolonga o intervalo QTc em pacientes com COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo foi o pequeno tamanho amostral. Além disso, os autores não detalharam qual a exposição do grupo controle. Também não relataram se houve algum fator de confusão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROXICLOROQUINA E TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores discorrem sobre um estudo observacional multicêntrico de dados extraídos de prontuários médicos de treze hospitais a fim de avaliar a associação entre o uso de hidroxicloroquina ou tocilizumabe e a mortalidade entre os pacientes hospitalizados com a COVID-19. Os objetivos do estudo foram analisar o efeito da hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados e investigar o efeito do tocilizumabe na população em UTI. O desfecho principal avaliado foi a mortalidade. Uma coorte de 2512 pacientes hospitalizados com COVID-19 foi avaliada. Ocorreram 547 mortes (22%), 1539 altas hospitalares (61%) e 426 permaneceram hospitalizados (17%). Resultados do uso de HCQ: 1914/2512 (76%) pacientes hospitalizados receberam pelo menos uma dose de hidroxicloroquina durante o período do estudo (23% em monoterapia e 77% em associação com azitromicina). Na coorte tratada com hidroxicloroquina, 89 (21%) de 432 mortes foram atribuídas a causas cardíacas, em comparação com 19 (16%) de 115 mortes na coorte no grupo que não usou a HCQ. Usando a modelagem de propensão, não foi observada uma associação, com significância estatística, entre a sobrevida e o uso de hidroxicloroquina (independente da forma de uso) durante a hospitalização (HR = 0,99 [IC 95%, 0,80 – 1,22]); HCQ em monoterapia (HR = 1,02 [IC 95%, 0,83 – 1,27]); ou HCQ/AZT (HR = 0,98 [IC 95%, 0,75 – 1,28]). A mortalidade em 30 dias em pacientes que receberam HCQ em monoterapia, AZT em monoterapia, a associação destas drogas ou nenhum uso destas foi de 25%, 20%, 18% e 20%, respectivamente. Resultados para o uso de tocilizumabe (TCL) em UTI: foram 547 pacientes em UTI e 134 pacientes receberam ao menos uma dose de tocilizumabe. A bacteremia secundária ocorreu em 44 dos 413 (11%) pacientes sem TCL e 18/134 (13%) com TCL. Pneumonia secundária ocorreu em 25/413 (6%) sem TCL e 12/134 (9%) com TCL. Usando modelagem de propensão, os autores relataram uma tendência para a associação entre a sobrevida e o tratamento com tocilizumabe no ambiente da UTI (HR = 0,76 [IC 95%, 0,57 – 1,00]). A mortalidade em 30 dias foi maior no grupo de não uso de TCL (46% com TCL versus 56% sem TCL) no ambiente de UTI. Os autores concluem que o uso da HCQ em monoterapia ou em associação com azitromicina não estava associado a um benefício de sobrevida entre os pacientes hospitalizados com a COVID-19. Sobre o tocilizumabe, foi demonstrada uma tendência para a associação entre o seu uso e a redução da mortalidade em pacientes da UTI. Os autores expõem que o pequeno tamanho da amostra de uso de tocilizumabe limitou a realização de uma análise exploratória, bem como reconhecem um possível viés quando foram coletados dados de uma amostra de conveniência. Reiteram ainda sobre a necessidade de estudos controlados e randomizados padrão-ouro na determinação da eficácia de medicamentos, para validar os seus achados.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09/11 critérios foram atendidos. Os autores fizeram ajustes para minimizar os fatores de confusão, usando a abordagem do modelo de propensão. Os dados foram extraídos manualmente e de forma retrospectiva, resguardando um alto risco de viés.

METFORMINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

O objetivo do estudo é identificar o papel da metformina como terapia dirigida ao hospedeiro na COVID-19, comparando o resultado de usuários e não usuários de metformina. Duzentos e oitenta e três pacientes diabéticos com COVID-19 foram incluídos no estudo de 27 de janeiro de 2020 a 24 de março de 2020, no Hospital Tongji na China. Cento e quatro pacientes (grupo metformina) receberam metformina isoladamente ou não por pelo menos 3 dias. Os 179 pacientes restantes (grupo sem metformina) receberam outros medicamentos antidiabéticos. Cinquenta e três (51,0%) participantes do grupo metformina e 103 (57,5%) do grupo não metformina eram do sexo masculino (p = 0,28), e a idade foi de 63,0 (IQR: 55,8 – 68,3) e 65,0 (IQR: 57,5 – 71,0) anos (p = 0,06), respectivamente. Não foi encontrada diferença significativa entre grupos nas doenças subjacentes, nem em exames laboratoriais, tampouco em grau de gravidade clínica e categoria de suporte de oxigênio. No entanto, o nível de glicose no sangue em jejum do grupo metformina foi superior ao do grupo não metformina na admissão (p < 0,01). O uso de antivirais, incluindo arbidol, lopinavir/ritonavir, cloroquina/hidroxicloroquina, ribavirina, interferon e medicina tradicional chinesa não diferiram entre os dois grupos. Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos no tratamento antibacteriano, terapia anticoagulante e hormonioterapia. O uso de estatinas, outro agente promissor para terapia dirigida ao hospedeiro, também não foi diferente entre os dois grupos. A análise multivariada mostrou que o uso de metformina (p = 0,02) e da medicina tradicional chinesa (p = 0,02) se correlacionaram negativamente com a mortalidade hospitalar dos pacientes. Embora não tenha sido encontrada diferença significativa na permanência hospitalar entre dois grupos (p = 0,74), a mortalidade hospitalar de 2,9% (3/104) no grupo da metformina foi acentuadamente menor em comparação com a mortalidade de 12,3% (22/179) no grupo sem metformina (p = 0,01). Os dados mostraram que o tratamento antidiabético com metformina parece estar associado a uma diminuição da mortalidade em pacientes com COVID-19. Em conclusão, os autores sugerem que a metformina pode contribuir para reduzir a mortalidade por COVID-19, o que justificaria um estudo clínico randomizado em pacientes não diabéticos.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Apesar de identificar fatores de confusão, os autores não declaram estratégias para endereçá-los. O tempo de seguimento dos pacientes não foi declarado, e por isso, não é possível saber se foi suficiente. Da mesma forma, os autores não citam se o seguimento foi completo ou se houve perdas, nem estratégias para lidar com dados faltantes.

TOCILIZUMABE

COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

A hiperglicemia está associada a níveis mais altos de IL-6 e receptores de IL-6, interleucinas preditoras de COVID-19 grave. Neste estudo, os autores avaliaram o efeito do bloqueador de IL-6, tocilizumabe (TCZ) em pacientes hiperglicêmicos e normoglicêmicos diagnosticados com COVID-19. Neste sentido, 31 pacientes hiperglicêmicos (glicemia ? 140 mg/dL na admissão e durante a internação hospitalar) e 47 pacientes normoglicêmicos (controle) foram avaliados. Vinte pacientes hiperglicêmicos e 11 normoglicêmicos apresentavam diabetes (p < 0,01). Os níveis de glicose na admissão foram de 187 ± 48 mg/dL versus 103 ± 23 mg/dL (p < 0,01) em pacientes hiperglicêmicos e normoglicêmicos, respectivamente. Também na admissão, pacientes hiperglicêmicos tinham níveis de IL-6 cinco vezes mais altos do que os pacientes normoglicêmicos (p < 0,05). Após início do tratamento com TCZ não houve atenuação do risco de resultados graves em pacientes hiperglicêmicos, como ocorreu em normoglicêmicos (p < 0,009). Como conclusão, os autores apontam que o tratamento com TCZ foi ineficaz devido o quadro hiperglicêmico dos pacientes, com diabetes ou não. Ademais, indicam que esses achados podem ser avaliados em ensaios clínicos.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. O pequeno número amostral é a principal limitação do estudo. Fatores de confusão, muito comuns em estudos de coorte, não foram mencionados pelos autores.

IMUNOSSUPRESSORES E CORTICOESTEROIDES

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Neste artigo, os autores relatam 3 casos de pacientes transplantados hepáticos, sob terapia imunossupressora, que foram infectados por SARS-COV-2. Trazem ainda uma discussão sobre os recursos e estratégias terapêuticas utilizadas nesse grupo específico. Inicialmente, os pacientes foram diagnosticados com a forma leve da COVID-19, seguida de evolução rápida para a forma grave. A febre alta (> 39°C) foi comum nos 3 casos, o que difere de relatos anteriores, que informam que pacientes transplantados não apresentam febre, ou apresentavam febre baixa. Semelhante à população em geral, linfopenia também foi comum nos 3 casos, e múltiplas opacidades periféricas em vidro fosco foram observados na radiografia dos pulmões, achados típicos durante a infecção progressiva por SARS-CoV-2. O paciente 1, durante a hospitalização, manteve a terapia imunossupressora com tacrolimus e micofenolato, e também recebeu terapia padrão com metilprednisolona. Apesar do tratamento antibacteriano, sucumbiu à infecção bacteriana e fúngica secundária, e faleceu. O paciente 2 era suspeito de ter infecções oportunistas; o tratamento foi subsequentemente alterado para a descontinuação do tacrolimus e adição de cefoperazona. Após um mês de tratamento, ele se recuperou da COVID-19 com sucesso e recebeu alta. Diferentemente desses dois pacientes, o terceiro (caso 3) foi infectado durante o período pré-operatório. Os agentes antimicrobianos foram iniciados

imediatamente após o transplante devido à febre persistente. Quando a COVID-19 foi confirmada, o tacrolimus e os glicocorticóides foram titulados para doses mais baixas. Após 60 dias de hospitalização, ele recebeu alta com sucesso. A partir das observações, os autores sugerem que uma redução ou interrupção temporária dos agentes imunossupressores pode ser considerada em pacientes com infecções graves com baixo risco de rejeição. Atenção também deve ser dada ao tratamento de infecções oportunistas, presente nos 3 casos relatados. Informaram que experiências anteriores com SARS indicam que o tratamento com altas doses de corticosteroides produziu pouco benefício nos pacientes transplantados, e que a OMS recomenda evitar o uso de corticosteroides no tratamento de pacientes com COVID-19. Por fim, defendem que a prevenção é o melhor "tratamento", e sugerem que em epicentros com alto risco de transmissão de SARS-CoV-2, os pacientes transplantados devem praticar o distanciamento social, mesmo com os membros da família na mesma casa.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 02/08 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes não foram descritas no artigo. O histórico dos pacientes antes do tratamento, suas condições clínicas atuais e pós-intervenção foram descritos de forma superficial. A evolução clínica dos pacientes não foi apresentada como uma linha do tempo. Não há menção do método utilizado para confirmação da infecção por SARS-CoV-2. As intervenções ou procedimentos de tratamento não foram claramente descritos; não há informação sobre as posologias utilizadas, nem dos imunossupressores, nem dos corticoesteroides. Não há informação sobre eventos adversos (danos) ou imprevistos decorrentes dos tratamentos.

OZONIOTERAPIA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Neste artigo, os autores apresentam dois casos de pacientes graves com COVID-19, tratados com ozônio (O3) pela técnica de auto-hemoterapia de grande porte (MAH-O3), realizada 1 vez ao dia, durante 7 dias consecutivos. Em cada sessão, 100 ml de sangue venoso eram coletados e misturados ao gás O3, na proporção de 1:1 por volume de sangue, a fim de obter uma concentração final de oxigênio-ozônio de 20?g/ml. O paciente 1, homem de 53 anos, com sintomas de COVID-19 há 7 dias, foi internado no dia 20/02/20. Na admissão, apresentava temperatura de 37,5°C, alterações nos exames de imagem (TC do tórax) em ambos os pulmões, além de linfopenia, PCR e IL-6 elevadas, e hipoxemia leve. Após admissão, recebeu terapia antiviral, antibióticos, imunoglobulina, omeprazol, oxigênio suplementar (3L/min), e foi submetido à MAH-O3 em 25/02 (1 x/dia, por 7 dias). Os autores descrevem que, após a MAH-O3, os sintomas da COVID-19 desapareceram rápido. Exames laboratoriais normalizaram, assim como as imagens do tórax, que mostraram lesões pulmonares bilaterais gradualmente absorvidas. O paciente recebeu alta em 14/03/2020, após dois resultados consecutivos negativos de RT-PCR. Não foram relatados eventos adversos relacionados à técnica de MAH-O3. O paciente 2, homem de 66 anos, com histórico de doença respiratória crônica, apresentou febre (39,2°C), tosse e dor de garganta em 22/01/2020. Exames de TC do tórax mostraram alterações semelhantes à pneumonia viral. Após

admissão, o paciente teve o diagnóstico confirmado de COVID-19 em 25/01/2020. A terapia antiviral e os antibióticos administrados não melhoraram sua condição (tosse, hemoptise e dispneia). Imagens de TC do tórax revelaram progressão da lesão pulmonar. Continuou a receber terapia antiviral e antibióticos, associados a imunoglobulina e oxigênio suplementar (3L/min). Foi tratado com MAH-O3 em 15/02, sem relato de eventos adversos. Os pesquisadores relataram que o paciente se recuperou rapidamente, e após apresentar normalização dos exames laboratoriais e de imagens dos pulmões, deixou o hospital em 22/02/2020. Esses dois casos foram comparados com outros dois pacientes, de idades e gravidade da doença semelhantes, que não receberam MAH-O3. Foi descrito que esses últimos apresentaram maior duração de carga viral e maior tempo de internação hospitalar. Segundo os autores, os resultados desses 2 casos mostram que a ozonioterapia pode promover rápida recuperação do quadro clínico da COVID-19, com melhora das imagens de TC de tórax, e diminuição da carga viral e do tempo de internação. Concluem que a terapia com ozônio pode ser uma modalidade útil no controle da COVID-19; no entanto, alertam que estudos clínicos adicionais são necessários para determinar a eficácia, a dosagem ideal de ozônio e a duração apropriada do tratamento.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes foram descritas de forma superficial. As intervenções ou procedimentos de tratamento não foram claramente descritos; não há informação sobre as posologias dos fármacos utilizados durante o tratamento dos pacientes. A condição clínica do paciente pós-intervenção foi igualmente descrita de forma superficial. Por fim, a afirmação de que os pacientes que não receberam a terapia de MAH-O3 apresentaram maior duração de carga viral e maior tempo de internação hospitalar, quando comparado aos pacientes que receberam a MAH-O3, deve ser interpretada com muita cautela, uma vez que faltam informações (demográficas, clínicas, etc.) dos pacientes que não receberam a MAH-O3, necessárias para uma comparação livre de fatores de confusão.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores destacam eventos adversos das unhas associados ao tratamento com hidroxicloroquina (HCQ). Relembram três relatos de caso cujos pacientes apresentaram melanoníquia longitudinal após o tratamento com HCQ, um estudo transversal que não observou a associação de HCQ com essa alteração e uma revisão sistemática publicada por Sharma *et al.* relatando que alterações nas unhas podem ser extremamente raras.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 3/6 critérios foram atendidos. Como principal limitação, pode-se destacar a falta de discussão a respeito dos dados encontrados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

LOPINAVIR

ESTUDOS DE FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA \ *ITÁLIA*

Neste artigo, os autores discorrem sobre o tratamento da COVID-19 com lopinavir/rotinavir, sobretudo por que os tratamentos atualmente propostos se baseiam em resultados de experimentos *in vitro*. Argumentam que deve ser considerada a medida IC90, pois, no IC50, ainda há replicação viral e é necessário um ajuste devido a concentração de proteínas plasmáticas. Assim, baseado em análises de farmacodinâmica e farmacocinética, concluem que a dosagem utilizada atualmente é inferior à ideal para tratamento da COVID-19, porém tomando-se cuidado devido ao risco inaceitável de toxicidade.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação de estudos de farmacocinética. Em leitura crítica, os autores levantam pontos importantes que devem ser considerados para a determinação da dose a ser explorada em ensaios clínicos e o por quê de resultados negativos até o momento.

REFERÊNCIAS

1. Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, Fang F, Najafabadi BT, Xiao Y, *et al.* **Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis**. Can Med Assoc J [Internet]. 2020 Jan 1;cmaj.200642. Available from: http://www.cmaj.ca/content/early/2020/05/22/cmaj.200642.abstract
2. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, *et al.* **Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature**. Front Med (Lausanne). 2020;7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170. eCollection 2020.
3. Xu P, Huang J, Fan Z, Huang W, Qi M, Lin X, *et al.* **Arbidol/IFN-α2b Therapy for Patients With Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Multicenter Cohort Study**. Microbes Infect [Internet]. 2020 May 20; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238991/
4. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, Capone F, Parolin M, Donato F, *et al.* **Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin**. International Journal of Cardiology (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.036
5. Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora Al.**, Sinclaire BA,** *et al.* Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients – An Observational Study. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.21.20109207. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/25/2020.05.21.20109207.abstract
6. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu X, Zheng J, Xue H, *et al.* **Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis**. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2020 May 21 [cited 2020 May 26];tpmd200375. Available from: http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0375
7. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Barbieri M. **Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients**. Diabetes & Metabolism (2020) doi: https://doi.org/doi:10.1016/j.diabet.2020.05.005
8. Gao F, Zheng K I, Gu JY, George J, Zheng MH. **COVID-19 and Liver Transplantation: lessons learned from three reported cases**. DOI link: https://doi.org/10.1111/TID.13335
9. Zheng Z, Dong M, Hu K. **A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19**. doi: 10.1002/jmv.26040.
10. Lipner SR, Scher RK. **Dermatologic manifestations of hydroxychloroquine therapy: a closer look at the nails**. J Am Acad Dermatol. 2020 May 18:S0190-9622(20)30929-4. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.177.
11. Cattaneo D, Cattaneo D, Gervasoni C, Corbellino M, Galli M, Riva A, *et al.* **Does lopinavir really inhibit SARS-CoV-2? Pharmacol Res**. 2020 May 11;158:104898. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104898.
12. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (27 de maio de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC mg

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp
40	12/05/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira de Educação e Assistência
41	12/05/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
42	12/05/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
43	12/05/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz dediminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
44	15/05/20	O papel de intervenções de saúde tele-guiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	15/05/20	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
46	16/05/20	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
47	16/05/20	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
48	16/05/20	ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIb, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
49	19/05/20	AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19.	Fundação Faculdade de Medicina
50	20/05/20	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
51	20/05/20	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
52	21/05/20	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.